

**5-Vinyl-5-(1'-methyl-3'-hydroxybutyl)-barbitursäure
als Stoffwechselprodukt des Barbiturates Vinylbital
beim Menschen**

von
Klaus Esser
aus
Marburg/Lahn



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546303_0043



Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

**5-Vinyl-5-(1'-methyl-3'-hydroxybutyl)-barbitursäure
als Stoffwechselprodukt des Barbiturates Vinylbital
beim Menschen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Klaus Esser
aus
Marburg/Lahn

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen - Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. H. Valentin
Referent: Priv.-Doz.Dr.Dr.Geldmacher-v. Mallinckrodt
Koreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

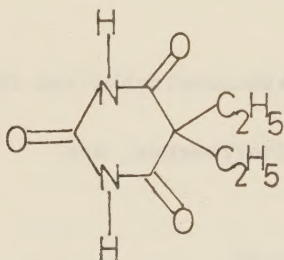
Tag der mündlichen Prüfung: 24. 9. 1969

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A) Einleitung	4
B) Allgemeines über Abbaumöglichkeiten für Barbiturate	6
C) Bisher bekannter Stoffwechsel des Vinylbitals	14
D) Problemstellung	16
E) Eigene Untersuchungen	17
F) Diskussion	23
G) Zusammenfassung	24
H) Literaturverzeichnis	25

A) EINLEITUNG

Seit der Entdeckung der hypnotischen Wirksamkeit des von A. v. BAEYER 1863 erstmals dargestellten Malonylharnstoffes wurde bis heute eine Vielzahl von Barbitursäurederivaten synthetisiert. Das erste dieser als Schlafmittel bekannten Stoffklasse war das Veronal,



Veronal

welches 20 Jahre nach seiner erstmaligen Herstellung (1903) von FISCHER und v. MEHRING in die Therapie eingeführt wurde. Dem Veronal folgten im Laufe der Jahre mehr als 30 therapeutisch genutzter Barbitursäureabkömmlinge. Obwohl in der Zwischenzeit auch malonylharnstofffreie Schlafmittel entwickelt wurden, sind auch heute noch mehr als ein Drittel aller Vergiftungen Intoxikationen mit Barbituraten. Bedingt durch die Viel-

zahl der barbiturathaltigen Schlafmittel und wegen ihrer chemisch sehr ähnlichen Strukturen, sind aus dem klinischen Symptomenkomplex allein keine genügend genauen Aussagen über die Art des für eine Vergiftung verantwortlichen Barbiturats zu machen. Für den Gerichtsmediziner steht daher die Frage des Nachweises im Vordergrund. Die älteren Methoden beruhten auf dem Gruppennachweis von Barbitursäure, welche gefärbte Kupfer- und Kobaltkomplexe bildet, die dann kolometrisch beurteilt wurden. Diese Art des Nachweises erwies sich jedoch als sehr unspezifisch.

Moderne Analysenmethoden fußen daher darauf, die im biologischen Material enthaltenen Barbiturate bzw. deren verschiedene Abbauprodukte zu identifizieren. Besonders die Entwicklung der UV- und IR-Spektrographie trug dazu bei, Identifizierungsmöglichkeiten und Stoffwechselschicksale therapeutisch angewandter Barbitursäurederivate in größerem Umfang zu erforschen.

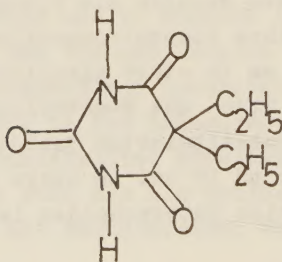
Für die Klassifizierung von Barbituraten ist von Bedeutung, daß sich bei der spektrophotometrischen Untersuchung im ultravioletten Bereich die 5,5-disubstituierten Barbiturate durch ihre Absorptionsmaxima (238 nm in Boratpuffer pH 10, 254 nm in stark alkalischen Bereich) von den entsprechenden Thio- und N-methylierten Barbituraten sowie den monosubstituierten Barbituraten ($\lambda_{\text{max.}} = 270$ nm im Boratpuffer pH 10 und im stark alkalischen Milieu) in typischer Weise unterscheiden lassen. In den

Seitenketten eingetretene Oxydationen führen, wie oben beschrieben, im allgemeinen zu keinen nennenswerten Veränderungen im UV-Spektrum, da die Ringstruktur erhalten bleibt.

B) ALLGEMEINES ÜBER ABBAUMÖGLICHKEITEN FÜR BARBITURATE

Die bisher mit Sicherheit nachgewiesenen Stoffwechselwege für den Abbau von Barbituraten sind besonders eingehend von MAYNERT und RAVENTOS (1954) beschrieben worden. Diese Autoren zeigten in ihren Arbeiten folgende fünf Abbaureaktionen auf:

- 1) unveränderte Ausscheidung des aufgenommenen Barbiturats. Als bekanntestes Beispiel hierfür sei das Veronal angeführt, das bis zu 95 % unverändert ausgeschieden wird. (GOLDSCHMIDT und WEHR, 1957)



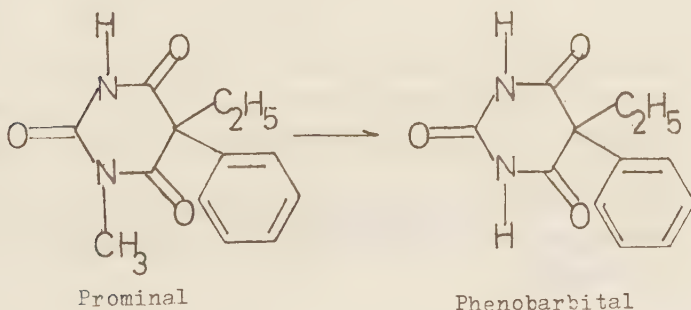
Veronal

Aber auch nach Aufnahme der folgenden Präparate können mehr als 10 % der unveränderten Substanz im Urin nachgewiesen werden:

Allobarbital (Dial)	(REICHE u. HALBERKANN, 1927)
Sandoptal	(STAUB, 1950)
Aprobarbital (Numal)	(FRETWURST, HALBERKANN u. REICHE, 1930)
Phenobarbital (Luminal)	(BUTLER, 1954)
Nor-Evipan	(BUSH u. Mitarb., 1953)

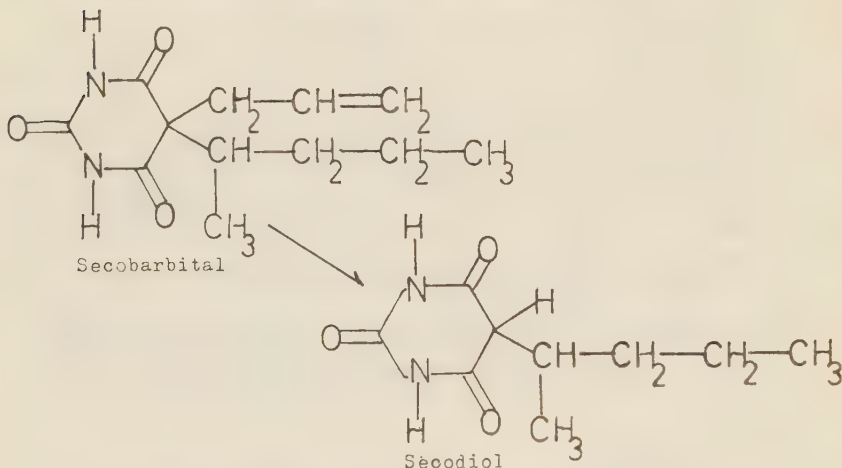
- 2) Verlust eines Alkylrestes. Dabei ergeben sich je nach Länge des Alkylrestes verschiedene Abbauege. Dieser Weg ist relativ selten und wurde vorwiegend bei N-alkylierten Barbituraten beobachtet, findet sich aber auch bei C₅-substituierten Barbitursäuren.

Der Verlust eines N-Alkylrestes wurde beispielsweise 1952 von BUTLER beim Prominal beschrieben.



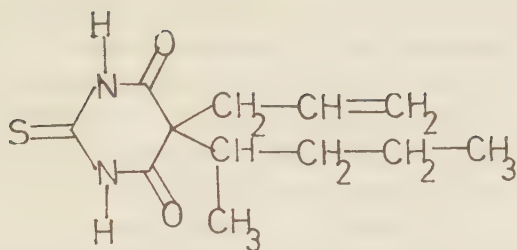
Ebenfalls BUTLER war es, der beim Methartial und Narcunomal (1940) diesen Abbauweg fand. BUSH u. Mitarb. gelang es, die Desalkylierung beim Hexobarbital (1953) nachzuweisen. Bereits 1937 wurde sie von GLET beim Eunarkon beschrieben.

Der Verlust eines Alkylrestes am C₅-Atom wurde beim Secobarbital beobachtet (WADDELL 1963, 1965).

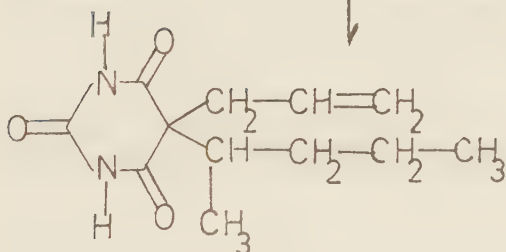


Diese Form der Abbaureaktion ist sonst nur noch beim Veronal (GOLDSCHMIDT u. WEHR, 1957) und -Phanodorm (GOLDSCHMIDT u. KOSS, 1959 a,b) beschrieben worden.

- 3) Entschwefelung von Thiobarbituraten. Die Desufierung beschrieb BRODIE 1952 beispielsweise für das Surital (Thioamylal)



Surital

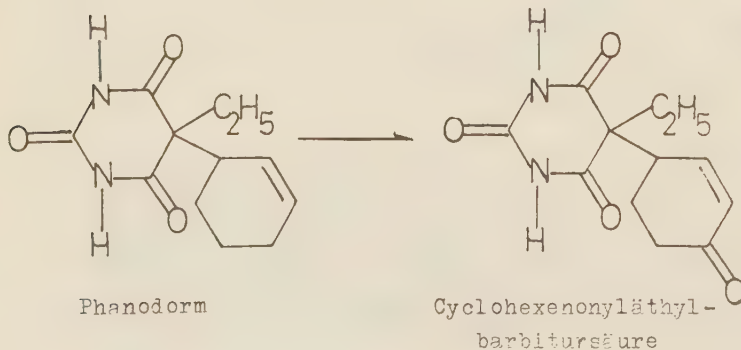


5-Allyl-5-(1'-Methylbutyl)-
barbitursäure

Sie ist auch noch beim Thiopental (TAYLOR u. Mitarb., 1952), sowie beim Thioveronal, Thioluminal und Kemitthal (BRODIE 1952) bekannt geworden.

4) Oxydation von Substituenten am C₅-Atom unter Bildung von a) Keto-, b) Hydroxy- und c) Carboxylgruppen. Dies ist der häufigste und daher wichtigste Weg der uns bekannten allgemeinen Abbaumechanismen. Die meisten Barbiturate mit mehr als drei C-Atomen in der Seitenkette ergeben Metaboliten mit OH-Gruppen in der Seitenkette, wobei jedoch der Mechanismus, durch den die OH-Gruppe in die Alkylkette eingeführt wird, noch ungeklärt ist. Eine Anzahl von Veröffentlichungen (IDE, YOSHIMURA, TSUKAMOTO, 1967) haben gezeigt, daß die Seitenketten ~~am~~ ω - bzw. β -, hauptsächlich aber am terminalen ω bzw. $(\omega-1)$ -ständigen C-Atom oxydiert werden.

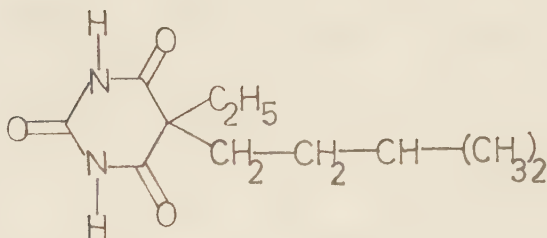
zu 4 a) Eine Oxydation zur Ketogruppe findet sich beispielsweise beim Phanodorm (FRETWURST u. Mitarb., 1932).



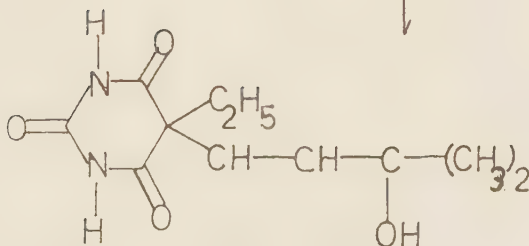
und den folgenden Verbindungen:

Hexobarbital	(COOPER u. BRODIE, 1955)
Kemithal	(BRODIE, 1952)
Medomin	(HALBEISEN u. Mitarb., 1948)
Noctal	(HALBERKANN u. REICHE, 1927)

zu 4 b) Eine Oxydation zur Hydroxygruppe ist beim Amobarbital bekannt geworden (MAYNERT, 1952 b, 1965 a).



Amobarbital



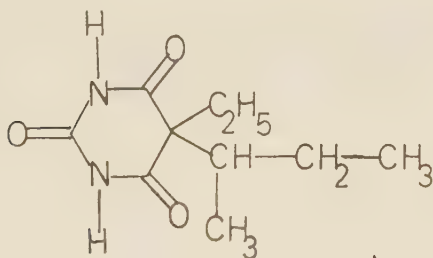
5-Ethyl-5-(3'-Hydroxyisoamyl)-
barbitursäure

Eine analoge Stoffwechsellaage konnten MAYNERT und BUTLER auch für

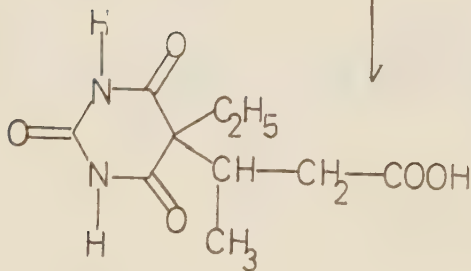
Neonal	(MAYNERT, 1952 b)
Phenobarbital	(BUTLER, 1956)
Pentobarbital	(MAYNERT, 1965)
Hexethal	(MAYNERT, 1965)

aufzeigen.

zu 4 c) Eine Oxydation zur Carboxylgruppe ist sowohl beim Butabarbital (MAYNERT u. LOSIN, 1955) als auch beim Pentothal beschrieben worden.

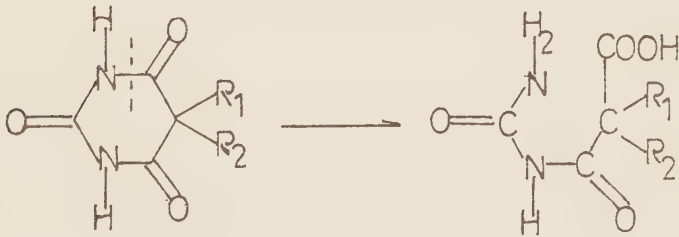


Butabarbital



Barbital-carboxyl-säure

- 5) hydrolytische Öffnung des Barbitursäureringes. Diese allen Barbituraten gemeinsame Inaktivierungsreaktion spielt jedoch nach RAVENTÓS nur eine untergeordnete Rolle, auch scheinen keine großen Bruchstücke zu entstehen. Der Abbau geht vermutlich bis zu β -Aminosäure, NH_3 und CO_2 weiter.

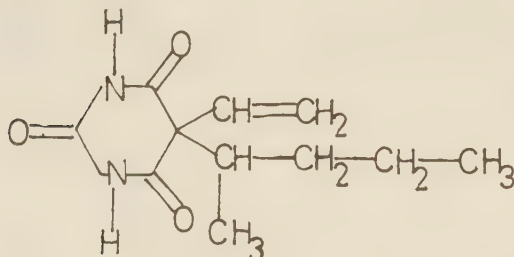


(WILLIAMS, 1959)

↓
kleinere Bruchstücke

C) BISHER BEKANNTER STOFFWECHSEL DES VINYLBITALS

Der Stoffwechsel des Vinylbitals, das seit einigen Jahren in Deutschland unter dem Markennamen "Speda", in Frankreich unter den Namen "Optanox" und "Suppoptanox" im Handel ist, war bis vor kurzem unbekannt. Vinylbital ist 5-(1-Methyl-n-butyl)-5-vinylbarbitursäure.



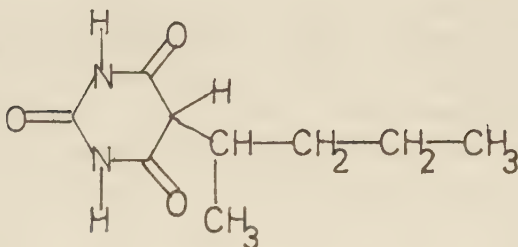
Vinylbital

Die ersten Versuche zur Aufklärung des Stoffwechsels beim Menschen wurden 1967 von GELDMACHER-v. MALLINCKRODT, MACHBERT und GELDMACHER unternommen. Diese extrahierten die auf pH 2,5 eingestellten Harnproben von Patienten, bei denen die Aufnahme von toxischen Mengen von Vinylbital anamnestisch gesichert war, mit Äther. Bei der papierchromatographischen Auftrennung des weinsäuren Ätherextraktes in dem Fließmittelgemisch n-Butanol/Ammoniak/

Wasser nach ALGERI und WALKER (1952) wurde eine Fraktion mit dem Rf-Wert 0,41 - 0,48 erhalten, die im gefilterten UV-Licht der Wellenlänge 254 nm Absorption zeigte und sich mit gesättigter wässriger $\text{Hg}_2(\text{NO}_3)_2$ -Lösung braunschwarz anfärbte. Die UV-spektroskopische Untersuchung nach Elution aus dem Papier in Boratpuffer pH 10 ergab eine Absorptionskurve mit zwei ausgeprägten Maxima bei 238 nm und 268 nm, in 1 n NaOH ein Absorptionsmaximum bei 261 - 265 nm. Hieraus konnte auf das Vorhandensein zweier Verbindungen mit etwa gleichem Rf-Wert geschlossen werden.

Die Trennung der beiden Substanzen gelang durch fraktionierte Extraktion des Urins mit Äther, wobei sich bei pH 6 eine Verbindung mit den typischen UV-Absorptionskurven eines 5,5-disubstituierten Barbiturates und anschließend bei pH 2,5 die andere Verbindung gewinnen ließ. Die Fraktion des bei pH 2,5 gewonnenen Extraktes mit einem Rf-Wert von etwa 0,45 und einem Absorptionsmaximum bei 270 nm in Boratpuffer (pH 10) wurden nach papierchromatographischer Reinigung ausgeschnitten und mit NH_4OH eluiert. Das Eluat wurde angesäuert und mit Äther extrahiert, der Extrakt mit Natriumsulfat getrocknet und auf dem Wasserbad zur Trockene gebracht. Der Extraktückstand wurde sodann bei 130°C nach SCHMIDT (1962) im Vakuum sublimiert. Dabei schieden sich rautenförmige Kristalle ab, deren Schmelzpunkt nach Mikrosublimation identisch mit demjenigen authentischer 5-(1'-Methylbutyl)-barbitursäure war (169°C). Der Schmelzpunkt der Gemische ergab keine Depression. Die UV- und IR-

Spektren beider Substanzen waren übereinstimmend.



5-(1'-Methylbutyl)-barbitursäure

Diese Ergebnisse konnten inzwischen durch PREUSS und MÜLLER (1968) für den Menschen auch nach Einnahme therapeutischer Dosen von "Speda" bestätigt werden.

D) PROBLEMSTELLUNG

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit bestand darin, das zweite Stoffwechselprodukt, welches sich bei pH 6 extrahieren läßt, zu isolieren und seine Struktur aufzuklären.

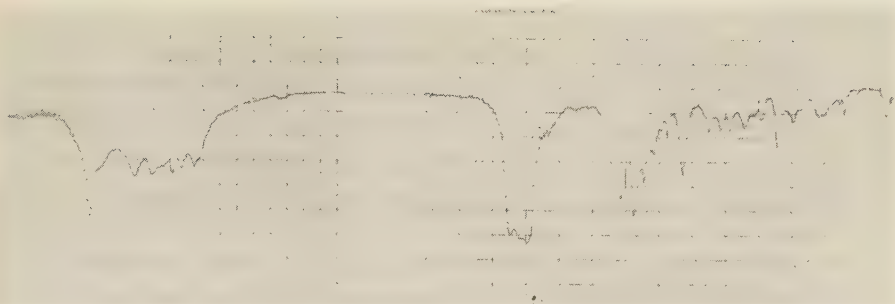
E) EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Im Zeitraum, in dem wir unsere Untersuchungen durchführten, wurden uns ca. 11000 ml Harn von Patienten mit vermuteten Vinylbitalvergiftungen eingesandt. Wegen der großen Harnmenge benutzten wir ein Perforationsgerät, das kontinuierlich arbeitet und mit kleinsten Mengen an Lösungsmittel eine bestmögliche Ausbeute gewährleistet. Wir verwendeten die Apparatur nach Kutscher-Steudel.

Zur Extraktion wurde der Urin mit NaOH auf pH 6 eingestellt. Wir extrahierten kontinuierlich einzelne Portionen von etwa 500 ml mit 100 ml Äther. Dabei wurde so vorgegangen, daß nach jeweils 24 Stunden eine neue Urinfraktion extrahiert wurde. Die durch die lange Reaktionsdauer unvermeidbaren Ätherverluste ergänzten wir von Zeit zu Zeit.

Die so erhaltene ätherische Lösung trockneten wir mit wasserfreiem Na_2SO_4 . Nach dem Abdampfen des Äthers auf dem Wasserbad blieben ca. 150 mg einer gelbbraunen, kristallinen Substanz zurück. Zur ersten Reinigung wurde diese Rohsubstanz in 5 ml Äthanol gelöst und strichförmig auf 30 Bögen Chromatographiepapier (SCHLEICHER & SCHÜLL) aufgetragen und aufsteigend in dem Fließmittelmisch n-Butanol, gesättigt mit 5 n NH_4OH nach ALGERI und WALKER entwickelt.

Aus den Zonen, die im gefilterten UV-Licht (254 nm) Absorption zeigten, wurden etwa 1 cm^2 große Proben entnommen, die nach Elution mit 5 ml Boratpuffer UV-spektrophotometrisch untersucht wurden (Selbstregistrierendes Spektralphotometer Modell DK 2 der Firma Beckman Instruments, München). Bei Durchführung der Messungen in Boratpuffer fanden wir ein Maximum von 238 nm, bei Messungen in stark alkalischem Milieu von pH 14 verschob sich das Maximum nach 252 nm. Darauf wurden die gesamten Fraktionen mit einem Rf-Wert von 0,48 ausgeschnitten und zweimal je eine Stunde lang mit insgesamt 3000 ml wässriger Ammoniaklösung eluiert. Anschließend engten wir das Eluat im Rotationsverdampfer auf etwa 400 ml ein. Die noch in der Lösung vorhandenen Papierreste zentrifugierten wir ab. Die so erhaltene klare Lösung wurde mit 1 n NaOH alkalisch gemacht und zur Entfernung von aus dem Papier mitextrahierter organischer Verunreinigungen viermal mit 100 ml Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Phase wurde verworfen. Nunmehr säuerten wir mit verdünnter HCl an und extrahierten das aus seinem Salz in Freiheit gesetzte Barbiturat wieder mit Äther. Nach dem Trocknen mit wasserfreiem Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel auf dem Wasserbad abgedampft. Wir erhielten damit ca. 50 mg einer fast farblosen, kristallinen Substanz. Bei der spektrophotometrischen Untersuchung im ultravioletten Bereich ergab sich die UV-Absorptionskurve eines 5,5 disubstituierten Barbiturates.



Versuche, die Verbindung durch Umkristallisation oder Mikrosublimation weiter zu reinigen, schlugen fehl. Die Substanz wurde deshalb in dem so erhaltenen Reinheitsgrad IR-spektroskopisch untersucht und ergab das in der Abbildung dargestellte IR-Spektrum (KBr-Technik). Dieses zeigte die erhaltenen Vinylbanden bei 890, 945 und 990 cm^{-1} . Bei 3480 cm^{-1} war eine scharfe OH-Bande vorhanden, die bei Messung in Chloroform bei etwa 3400 cm^{-1} lag.

Chromatographische Untersuchung der Verbindung

Die Substanz prüften wir papierchromatographisch auf ihre Reinheit. Sie erwies sich dabei in folgenden Systemen als einheitlich: (Detektion: wässrige gesättigte Lösung von $\text{Hg}_2(\text{NO}_3)_2$).

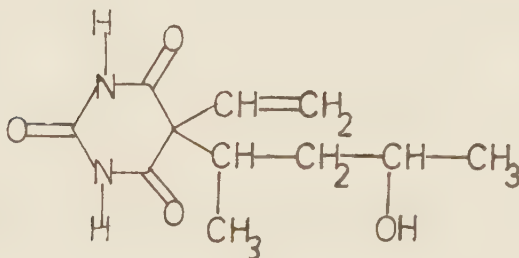
Sorptionsmittel	Laufmittelgemisch	Autor
Kieselgel HF Merck	Chloroform/Aceton 4 : 6	SCHMIDT (1967)
Kieselgel HF Merck	Chloroform/Aceton 3 : 7	SCHMIDT (1967)
Kieselgel G Merck	Methanol/Chloroform/ NH ₄ OH 6 : 3 : 1	BYK-GULDEN
Papier Schleicher & Schüll Nr. 2043 b	n-Butanol ges. mit 5 n NH ₄ OH	ALGERI und WALKER
Papier Schleicher & Schüll Nr. 2043 b	n-Butanol/15 % HCOOH/ Wasser 12 : 1 : 7	JATZKEWITZ

Die von WADDELL (1965) angegebenen Systeme wurden ebenfalls verwendet:

Sorptionsmittel	Laufmittel
Papier Schleicher & Schüll Nr. 2043 b, mit 0,5 n NaOH getränkt, getrocknet	Essigester
Papier Schleicher & Schüll Nr. 2043 b	Chloroform
Papier Schleicher & Schüll Nr. 2043 b	Methylchlorid

Diese Methoden erwiesen sich jedoch in unserem Fall als unbrauchbar, da sich nach dem Besprühen mit dem Detektionsmittel (wässrige gesättigte Lösung von $\text{Hg}_2(\text{NO}_3)_2$) das ganze Chromatogramm gleichmäßig gelb anfärbte, ohne Substanzflecken erkennen zu lassen.

Gemäß den Arbeiten von IDE, YOSHIMURA und TSOKAMOTO vermuteten wir in der isolierten Verbindung einen hydroxylierten Metaboliten mit ω oder ($\omega-1$)-Stellung der OH-Gruppe. Mit Hilfe der Jodoformreaktion nach FIESER konnte die ($\omega-1$)-Stellung bewiesen werden. Die isolierte Verbindung ergab im Gegensatz zur Speda-Reinsubstanz nach FIESER (1941) eine positive Jodoformprobe. Jodoform ließ sich kristalloptisch und durch seinen Schmelzpunkt (121°C) identifizieren.



5-Vinyl-5-(1'-Methyl-3'-hydroxybutyl)-
barbitursäure

Jodoformprobe:

In 5 ml Dioxan wurde etwa 0,1 g der zu prüfenden Substanz gelöst. Wir gaben 1 ml 10 %ige Natronlauge und tropfenweise Jod-Kaliumjodidlösung (hergestellt durch Lösen von 1 g Jod und 2 g Kaliumjodid in 10 ml Wasser) hinzu, bis die dunkle Farbe eben bestehen blieb beim Schütteln. Anschließend erhitzen wir 2 Minuten auf dem Wasserbad bei 60 ° C. Beim Verschwinden der Jodfarbe wurde noch etwas Jodlösung zugegeben und kurz erwärmt. Überschüssiges Jod ließ sich durch einige Tropfen 10 %iger Natronlauge beseitigen. Wir füllten das Reagenzglas mit Wasser auf und ließen es 15 Minuten stehen. Der Niederschlag wurde filtriert, getrocknet und aus Methanol umkristallisiert. Es bildeten sich gelbe Kristalle, die unter dem Mikroskop die für das Jodoform typische Form zeigten. Sie wurden über Nacht in einem Exsikkator über Trockengel vom Wasser befreit. Danach ergab sich ein Schmelzpunkt von 121 ° C (Jodoform 121 ° C).

Prüfung auf optische Aktivität:

Die Ausgangssubstanz (Vinylbital) enthält in der Seitenkette ein α -ständiges, asymmetrisches C-Atom. Sie liegt jedoch - durch die Herstellung bedingt - als Razemat vor. Die enzymatischen Abbaureaktionen im Organismus führen in (ω -1)-Stellung eine Hydroxylgruppe ein. Dadurch entsteht ein neues Chiralitätszentrum. In diesem Zusammenhang war von Interesse, ob die so entstandene Verbindung

optisch aktive Eigenschaften aufweist, oder ob sie in Analogie zu bereits bekannten Abbauprodukten anderer Barbiturate, z. B. Secobarbital (WADDELL, 1965), als Razemat vorliegt. Zur Bestimmung des Drehwertes wurden 10 mg der Substanz in 5 ml 96 %igem Äthanol gelöst und in einem Polarimeter (Typ Perkin-Elmer 141) untersucht. Die Lösung verhielt sich sowohl bei der Messung mit Na-Licht (589 nm) als auch mit Hg-Licht (578 nm) optisch inaktiv.

Das Abbauprodukt wird somit - entsprechend dem oben als Beispiel angeführten Secobarbital (WADDELL, 1965) - ebenfalls als Razemat ausgeschieden.

F) DISKUSSION

Bei der Untersuchung des Stoffwechsels von Vinylbital ("Speda") konnten GELDMACHER-v. MALLINCKRODT und Mitarbeiter als erstes Abbauprodukt des Vinylbitals 5-(1'-Methylbutyl)-barbitursäure identifizieren. Diese Verbindung machte im allgemeinen 20 - 33 % der Metaboliten aus. Somit wird hier der bei Barbituraten seltene Weg der Desalkylierung an C₅, wahrscheinlich begünstigt durch die Vinylgruppe, in einem bisher nicht beobachteten Ausmaß eingeschlagen. Diese Form der Abbaureaktion ist sonst nur noch beim Veronal (GOLDSCHMIDT und WEHR, 1957), Phanodorm (GOLDSCHMIDT und KOSS, 1959 a, b) und Secobarbital

(WADDELL, 1963, 1965) beschrieben worden.

Als zweites Abbauprodukt des Vinylbitals fanden wir 5-Vinyl-5(1'-Methyl-3-hydroxybutyl)-barbitursäure. Damit folgt der Abbau hier dem häufigen Weg der Oxydation von Substituenten am C₅-Atom unter Einführung einer Hydroxygruppe am (ω -1)ständigen C-Atom. So konnte die Einführung einer Hydroxylgruppe in (ω -1)-Stellung in eine an C₅ gebundene Seitenkette unter anderem bei folgenden Barbituraten beobachtet werden:

Secobarbital (WADDELL 1962, 1965), TSUKAMOTO, YOSHIMURA und IDE 1963)

Amobarbital (MAYNERT 1952 a, 1965 a)

Pentobarbital (MAYNERT und van DYKE 1949, MAYNERT und DAWSON 1952, BRODIE u. Mitarb. 1953)

Butabarbital (MAYNERT 1952 b)

Hexetal (MAYNERT 1965 b)

G) ZUSAMMENFASSUNG

Nach Einnahme von toxischen Dosen "Speda" (5-Vinyl-5-(1-Methyl-butyl)-barbitursäure wurde 5-Vinyl-5-(1-Methyl-3-hydroxybutyl)-barbitursäure aus menschlichem Harn isoliert und identifiziert.

H) LITERATURVERZEICHNIS

ALGERI, E. J. and WALKER, J. T.:

Paper chromatography for identification of the common barbiturates.

Amer. J. Clin. Path. 22, 37 (1952)

BRODIE, B. B.:

Fed. Proc. 11, 632 (1952)

Zit.: WILLIAMS

BRODIE, B. B., BURNS, J. J., MARK, L. C., LIEF, P. H.,
BERNSTEIN, E. and PAPPER, E. M.:

The fate of pentobarbital in man and dog and a method for its estimation in biological material.

J. Pharmacol. Exptl. Therap. 109, 26 (1953)

BRODIE, B. B., GILETTE, J. R. and LA DU, B. N.:

Enzymatic metabolism of drugs and other foreign compounds.

Ann. Rev. Biochem. 27, 427 (1958)

BUSH, M. T. and SANDERS, E.:

Metabolic fate of drugs: barbiturates and closely related compounds.

Ann. Rev. Pharmacol. 7, 57 (1967)

BUSH, M. T., BUTLER, T. C. and DICKINSON, H. L.:
The metabolic fate of 5-(1-cyclohexan-1-yl)1,5-dimethyl
barbituric acid (Hexobarbital, Evipan) and of 5-(1-
cyclohexen-1-yl)-5-methyl barbituric acid (Nor-Evipan).
J. Pharmacol. exp. Ther. 108, 104 (1953)

BUTLER, T. C. and BUSH, M. T.:
J. Pharmacol. 69, 236 (1940)
Zit.: WILLIAMS

BUTLER, T. C.:
Quantitative studies on the metabolic fate of pheno-
barbital.
J. Pharmacol. exp. Ther. 106, 335 (1952)

BUTLER, T. C.:
Metabolic oxydation of phenobarbital to p-hydroxy-
phenobarbital.
Science 120, 494 (1954)

BYK-GULDEN; LOMBERG GmbH, Konstanz
persönliche Mitteilung

COOPER, J. R. and BRODIE, B. B.:
J. Pharmacol. 114, 409 (1955)
Zit.: WILLIAMS

FIESER, L. F.:
Experiments in organic chemistry.
D. C. Heath and Company, Boston 1955

FRETWURST, F., HALBERKANN, J. und REICHE, F.:
Über das Allional als Schlafmittel und die Wiederaus-
scheidung seiner Barbitursäurekomponente, des Numals
durch den Harn.

Münch. med. Wschr. (1930) 1429

FRETWURST, F., HALBERKANN, J. und REICHE, F.:
Phanodorm und seine Ausscheidung im Harn.

Münch. med. Wschr. (1932) 1409

GELDMACHER-v. MALLINCKRODT, M., MACHBERT, G. und
GELDMACHER, J. H.:

Zum Stoffwechsel der 5-Vinyl-5-(1'-methyl)-barbitur-
säure beim Menschen.

Arzneimittelforschung 18, 350 (1968)

GLET, E.:

Über den Verbleib des Kurznarkotikums "Eunarkon" im
Organismus.

Klin. Wschr. (1937) 456

GOLDSCHMIDT, St. und WEHR, R.:

Über Barbiturate. III. Mitteilung. Der Metabolismus
von Veronal.

Z. physiol. Chem. 308, 9 (1957)

GOLDSCHMIDT, St. und KOSS, Fr. W.:

Der Stoffwechsel der Barbitursäurederivate III. Der
Stoffwechsel des Phanodorms in der Ratte.

Z. physiol. Chem. 316, 224 (1959 a)

GOLDSCHMIDT, St. und KOSS, Fr. W.:

Der Stoffwechsel der Barbitursäurederivate IV. Der Abbau des Phanodorm in vitro.

Z. physiol. Chem. 316, 233 (1959 b)

HALBEISEN, W. A., GRUBER, Jr., C. M. and GRUBER, C. M.:

J. Pharmacol. 93, 101 (1948)

Zit.: WILLIAMS

HALBERKANN, J. und REICHE, F.:

Über die Ausscheidung einiger viel verwendeter Barbitursäureverbindungen mit dem Urin.

Münch. med. Wschr. 74, 1450 (1927)

IDE, H., YOSHIMURA, H. and TSUKAMOTO, H.:

Metabolism of drugs L II.: Enzymatic study on secobarbital metabolism.

Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 15, 411 (1967)

JATZKEWITZ, H.:

Ein klinisches Verfahren zur Bestimmung von basischen Suchtmitteln im Harn.

Z. physiol. Chem. 292, 94 (1953)

MAYNERT, E. W. and van DYKE, H. B.:

The isolation of a metabolite of pentobarbital.

Science 110, 661 (1949)

MAYNERT, E. W. and DAWSON, J. M.:

Ethyl-(3-hydroxy-1-methylbutyl) barbituric acids as metabolites of pentobarbital.

J. Biol. Chem. 195, 389 (1952 a)

MAYNERT, E. W.:

Ethyl-(3-hydroxyisoamyl) barbituric acid as the principal metabolite of amytal.

J. Biol. Chem. 195, 397 (1952 a)

MAYNERT, E. W.:

Ethyl-(3-hydroxy-n-butyl) barbituric acid as a metabolite of neonal.

J. Biol. Chem. 195, 403 (1952 b)

MAYNERT, E. W. and LOSIN, L.:

The metabolism of Metabarbital (Butisol) in the dog.

J. Pharmacol. exp. Ther. 115, 275 (1955)

MAYNERT, E. W.:

The alcoholic metabolites of pentobarbital and amobarbital in man.

J. Pharmacol. Exptl. Ther. 150, 118 (1965 a)

MAYNERT, E. W.:

On the specificity of penultimate oxydation: The fate of 5-ethyl-5-n-hexylbarbituric acid.

J. Pharmacol. Exptl. Ther. 150, 476 (1965 b)

PREUSS, Fr. R. und MÜLLER, D.:

Untersuchungen zur Biotransformation von 5-(1-Methyl-n-butyl)-5-Vinylbarbitursäure (Vinylbital).

Arzneimittelforschung 18, 712 (1968)

RAVENTOS, J.:

The distribution in the body and metabolic fate of barbiturates.

J. Pharm. (London) 6, 217 (1954)

REICHE, F. und HALBERKANN, J.:

Über Dial und seine Wiederausscheidung im Harn.

Münch. med. Wschr. 235, 812 (1927)

RICHARDS, R. K. and TAYLOR, J. D.:

Some factors influencing distribution, metabolism and action of barbiturates: A review.

Anesthesiology (Philadelphia) 17, 415 (1956)

SCHMIDT, G.:

Der intravitale und postmortale Abbau von Barbitalen.

Arch. Toxikol. 17, 93 (1958/59)

SCHMIDT, G.:

Detection and estimation of barbituric acid derivatives.
in: Methods of Forensic Science, Vol. I.

ed. by LUNDQUIST, F.

Interscience Publishers New York/London 1962

STAUB, H.:

Arch. Neurol. Psychiat. 65, 330 (1950)

Zit.: WILLIAMS

TAYLOR, J. D., RICHARDS, R. K. and TABERN, D. L.:
metabolism of S³⁵ thiopental (pentotal).

J. Pharmacol. exp. Ther. 104, 93 (1952)

TSUKAMOTO, H., YOSHIMURA, H. and IDE, H.:

Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 11, 9 (1963)

Zit.: IDE, YOSHIMURA and TSUKAMOTO

WADDELL, W. J.:

The metabolic conversion of secobarbital to 5-allyl-5-(3-hydroxy-1-methylbutyl) barbituric acid.

Fed. Proc. 21, 182 (1962)

WADDELL, W. J.:

The metabolic conversion of secobarbital to 5 (1'-Methylbutyl)-barbituric acid and to 5-(2,3-dihydroxypropyl), 5-(1'-methylbutyl) barbituric acid.

Fed. Proc. 22, 480 (1963)

WADDELL, W. J.:

The metabolic fate of 5-allyl-5-(1-methylbutyl)-barbituric acid (secobarbital)

J. Pharm. Exptl. Therap. 149, 23 (1965)

WILLIAMS, R. T.:

Detoxication Mechanismen.

Chapman & Hall Ltd., London 1959

Zum Schluß der Arbeit erlaube ich mir, Herrn Prof.
Dr. Dr. E. Weinig für die Arbeitsmöglichkeit in seinem
Institut meinen Dank auszusprechen.

Frau Priv.-Doz. Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt
gilt mein ganz besonderer Dank für die Überlassung des
Themas, ihre außergewöhnlich große Hilfsbereitschaft
und den zu jeder Zeit so freundlich erteilten Rat.

LEBENSIAUF

Am 27. 11. 1940 wurde ich als Sohn des Augenarztes Dr. Joachim Esser und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Zapfe, in Marburg/Lahn geboren. Im Herbst 1947 wurde ich in Marburg eingeschult. 1949 siedelten wir nach Hohenlimburg über, wo ich in das ~~ma~~them. naturw. Gymnasium aufgenommen wurde. Die Reifeprüfung legte ich dort im Februar 1962 ab. Im Sommersemester 1962 nahm ich in Erlangen das Medizinstudium auf, welches ich im Februar 1969 mit dem Staatsexamen beendete.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
